BEITRÄGE ZUR

KENNTNIS DER WÄRMESTARRE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

K. BAYR. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

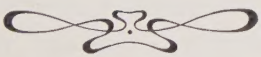
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

MARTIN REISSNER

AUS

BERLIN.



WÜRZBURG.
1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Professor Dr. v. Frey.**

Über die Entwickelung der Wärmestarre bei allmählich steigender Temperatur haben Brodie und Richardson*) sehr sorgfältige Versuche an Skelettmuskeln des Frosches ausgeführt.

Sie fanden, dass eine Verkürzung der Muskeln in drei Stufen erfolgt, wozu schliesslich noch eine vierte kommt, die sie als eine Gerinnung im Bindegewebe auffassen. Die Ergebnisse sind um so wertvoller, als sie in Beziehung gebracht werden können zu den Gerinnungstemperaturen der Eiweisskörper des Muskels, deren schärfere Trennung namentlich den Arbeiten von Fürth's**) zu verdanken ist.

v. Fürth unterscheidet in den Muskeln folgende gerinnbare Eiweiskörper:

	Gerinnungstemperatur
Lösliches Myogenfibrin	30—40 °
Myosin	47—50 °
Myogen	55—65 °

Wie der Name schon andeuten soll, ist das „lösliche Myogenfibrin" ein bei der spontanen Gesinnung des Myogens vor der Bildung des „unlöslichen Myogen-

*) [1]) Journal of Physiology vol. **21**, 353 (1897).
[2]) Philos. Trans. Series B vol. **191**, 127 (1899).
) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36, 231 (1895).

fibrins“ auftretendes Zwischenprodukt, das sich in den Muskeln der Fische und Amphibien vorgebildet findet.

Die von Brodie und Richardson 2. 130*) beobachteten Verkürzungen sind für einen 17,5 mm langen Sartorius die folgenden:

	Temperaturgrenzen	Verkürzungsbetrag
1. Verkürzung	29—40 °	8,7 mm
2. „	44—50 °	2,0 „
3. „	55—62 °	1,7 „
4. „	63—64 °	0,4 „

Zwischen der 1. und 2. Verkürzungsstufe fand trotz der sehr geringen (weniger als 1 g betragenden) Belastung des Muskels, eine Wiederverlängerung um 2,1 mm statt, sodass die totale Verkürzung des Muskels am Schlusse des Versuches 10,7 mm betrug. Brodie und Richardson zeigten ferner, dass bei stärkerer Belastung die Temperatur, bei der die 1. Verkürzungsstufe einsetzt höher rückt und die späteren Verkürzungsstufen durch die Wiederausdehnung undeutlich werden, eventuell sogar durch Zerreissung des Muskels verloren gehen. Erhöhend auf die Temperaturgrenzen wirkt ferner rasche Erwärmung.

Die mir von Herrn Professor von Frey gestellte Aufgabe bestand darin, zu untersuchen, wie der Vorgang der Wärmestarre abläuft an Muskeln, die teilweise oder vollständig totenstarr geworden sind oder deren Starre sich wieder gelöst hat (starrefreie Muskeln).

Ich benutzte hierzu das nachstehende beschriebene Verfahren:

*) Ich zitiere weiterhin die Arbeiten von Brodie und Richardson nur in dieser abgekürzten Form.

Ein zu einem Haken ausgezogener Glasstab tauchte in ein Becherglas mit 180 cm ^{3} Ringerlösung. Der zu erwärmende Muskel war mit seinem unteren Ende an dem Glashaken befestigt; von dem oberen Ende führte ein Faden lotrecht empor zu dem kürzeren Arm eines leichten, zweiarmigen, äquilibrierten Hebels, der die Längenänderungen des Muskels in zweifacher (in einigen Fällen vierfacher) Vergrösserung auf der berussten Fläche einer sehr langsam gehenden Trommel verzeichnete. Ein nahe der Hebelaxe hängendes Gewicht belastete den Muskel mit 0,35—1,1 g. In die den Muskel vollständig bedeckende Ringerlösung waren noch eingesenkt ein Thermometer, dessen kleines, lang und schmal geformtes Quecksilbergefäss dem Muskel möglichst genähert war, sowie ein Glasrohr, dass durch einen Schlauch mit dem Luftraum eines Gasometers verbunden war. Mit Hilfe dieser Vorrichtung konnte während der Versuchsdauer ein schwacher und leicht regulierbarer Luftraum durch die Ringerlösung geschickt und dadurch der Ausgleich der Temperatur beschleunigt werden. Die Erwärmung der Ringerlösung geschah durch ein Wasserbad, das von untenher über das Becherglas geschoben werden konnte; die Heizflamme wurde so eingestellt, dass der Muskel die Temperaturen zwischen 20 ^{0} und 90 ^{0} in der Regel in 30 bis 40 Minuten durchlief. Die abgelesenen Temperaturen wurden von 2 zu 2 Grad an der Kurve angemerkt und die Ablesungen durch Vergleich mit einem Normalthermometer korrigiert.

Um einen von H. M. Vernon (J. of Physiology **24**, 239 [1899]) erhobenen und von L. Vincent und T. Levis (J. of Phys. **26**, 445 [1901]) wiederholten Ein-

wand zu begegnen, machte ich einen blinden Versuch mit einem der benutzten Leinenfäden ohne Muskel, konnte aber innerhalb der angegebenenn Temperaturgrenze keine merkliche Längenänderung finden. Ich halte daher den von den genannten Autoren gegen die Versuche von Brodie und Richardson erhobenen Einwurf für nicht berechtigt.

I. Versuche an frischen Muskeln.

A. Sartorius.

Vor der Untersuchung totenstarrer Muskeln war es meine Aufgabe das Verhalten frischer Muskeln kennen zu lernen; letzteres muss den Massstab abgeben für die Beurteilung der Erscheinungen am totenstarren Muskel. Die Ergebnisse werden sich am besten an Hand einiger Beispiele schildern lassen und ich wähle zunächst die Figur 1, welche die Verkürzungskurven dreier Sartorien von Rana esculenta enthält. Dieselben sind derart übereinander gezeichnet, dass ihre den Temperaturen proportionalen Abszissen sich decken. Jede der aufrechten Linien schneidet daher die drei Kurven in Orten gleicher Temperatur. Die Ausgangshöhen sind dagegen willkürlich so gewählt, dass die Kurven sich möglichst wenig verwirren. Jede der drei Kurven stellt die Verkürzung des zugehörigen Sartorius in vierfacher Vergrösserung dar.

Folgende Eigentümlichkeiten seien besonders hervorgehoben:

Der Beginn der Verkürzung liegt zwischen 30 ° und 40 ° und ist individuell sehr wechselnd.

Die Verkürzung, die anfangs mit steigender Temperatur ganz langsam fortschreitet, wird bei 40 Grad, zuweilen etwas früher, oder auch etwas später sehr steil, steigt aber nicht in einem Zuge bis zu dem zwischen 45 ° und 48 ° liegenden ersten Maximum empor, sondern zeigt ungefähr auf halber Höhe einen Absatz, der zwar nirgends wagerecht verläuft, aber doch deutlich eine Sonderung des Anstieges in zwei Hälften bewirkt.

Ich bezeichne den Teil der Kurve, der die anfängliche geringfügige Verkürzung, ferner die erste Hälfte des steilen Anstieges und endlich den beschriebenen Absatz umfasst, als erste Verkürzung bezw. Verkürzungsstufe, den zweiten Anstieg, der zugleich der steilste der ganzen Kurven ist als die zweite Verkürzung.

Hinter dem genannten Gipfelpunkt sinkt die Kurve in den meisten Fällen um ein geringes ab, bis zum Eintritt der dritten Verkürzung, die zwischen 54 ° und 58 ° beginnt und bis gegen 70 ° andauert. Ihre Steilheit ist an frischen Muskeln stets geringer als die der beiden ersten Verkürzungen und nur in der Nähe von 60 ° einigermassen beträchtlich. Der Verkürzungsbetrag der dritten Stufe ist an frischen Muskeln ebenfalls gering.

Eine vierte und letzte Verkürzung setzt bei 70 ° oder kurz danach ein und ist die unscheinbarste von allen, obwohl der Muskel in der Regel bis gegen 90 ° fortfährt, sich sehr allmählich zu verkürzen.

Figur 2 zeigt die Verkürzungskurven dreier Sartorien von Rana temporaria. Die allgemeine Form der

Kurven ist dieselbe, wie in Fig. 1, der Unterschied besteht nur darin, dass die drei ersten Verkürzungen um mehrere Grade tiefer auf der Temperaturskala liegen. Die letzte, vierte Verkürzung hat ihren Temperaturbereich anscheinend nicht verändert.

Ausser dem Sartorius habe ich auch den Gracilis minor, den Gastrocnemius und den Ileofibularis zu Versuchen verwendet, unterlasse aber die Mitteilung von Kurven, weil ihr Verlauf in allen wesentlichen Stücken mit dem geschilderten übereinstimmt. Die Kurven des Gracilis sind auch in den Einzelheiten denen des Sartorius so ähnlich, dass sie verwechselt werden können.

Gastrocnemius und Ileofibularis zeigen dagegen gegenüber den beiden erstgenannten Muskeln die Besonderheiten, dass ihre totalen Verkürzungen, entsprechend der geringeren Faserlänge, kleiner, die Kurven also weniger hoch sind, dass der erste Ansteig weniger steil ist und sich kaum deutlich von dem beschriebenen Absatz abhebt. Der zum ersten Maximum aufsteigende Ast der Kurve zerfällt daher in zwei meist durch einen scharfen Knick getrennte Hälften, von denen die erste mässig geneigt, die zweite sehr steil gegen das erste Maximum emporsteigt. Eine weitere Eigentümlichkeit des Gastrocnemius besteht darin, dass die dritte Verkürzung früher, d. h. bei niederer Temperatur, einsetzt, als bei dem Sartorius und einen grösseren Teil der gesamten Verkürzung darstellt als bei diesem Muskel. Übrigens zeigt sich auch bei dieser verfrühten dritten Verkürzung wieder der Unterschied zwischen Esculenta und Temporaria, indem sie bei ersterer bei 50 ° bei letzterer bei 46 ° beginnt.

Bevor ich weitergehe, scheint es mir vor Allem nötig hervorzuheben, dass meine Befunde mit denen von Brodie und Richardson nicht übereinstimmen. Zwar habe ich, wie die englischen Forscher, vier getrennte Verkürzungsstadien oder Stufen gefunden; ihre Lage in der Temperaturskala ist aber eine durchaus verschiedene, wie aus Fig. 3 deutlich hervorgeht. Während die Sartorien von Brodie und Richardson sich schon bei 28 ° zu verkürzen beginnen, tun es die meinigen erst oberhalb 30 Grad. Das erste Maximum wird bei Brodie und Richardson in einem Zuge erstiegen, bei mir in zwei Stufen; es wird bei mir auch später erreicht. Noch mehr verspätet kommen die letzten beiden Verkürzungen, während Brodie und Richardson drei Verkürzungen zwischen 42 ° und 64 ° beobachteten.

Hier an Versuchsfehler zu denken, ist ganz ausgeschlossen. Was die Geschwindigkeit der Erwärmung und die Spannung der Muskeln betrifft, so habe ich mich in meinen Versuchen ganz an die Angaben von Brodie und Richardson gehalten, und wenn meine Registrierung nicht so empfindlich ist, wie die eine zehnfache Vergrösserung gestattende der englischen Forscher, so lassen sich doch aus ihr die Abweichungen unmöglich erklären. Ich bin vielmehr der Meinung, dass es sich um eine Verschiedenheit der Versuchstiere handelt. Welche Spezies Brodie und Richardson zu ihren Versuchen verwandten, habe ich in ihren Abhandlungen nicht angegeben gefunden. Ob auch die Jahreszeit Verschiedenheiten bedingt, vermag ich vorläufig noch nicht zu übersehen, da ich bisher nur Versuche an überwinterten Fröschen während der Monate

Februar und März angestellt habe. Schon die Unterschiede zwischen Esculenta und Temporaria, dann die zwischen den verschiedenen Muskeln eines Individuums, wie sie durch die interessanten Untersuchungen von Vernon*) aufgedeckt und von mir bestätigt worden sind, weisen darauf hin, dass viel grössere Differenzen bestehen können, als man wohl gegenwärtig anzunehmen geneigt ist. Diese Frage verdient weitere Untersuchung.

Eine andere Schwierigkeit liegt darin, dass für die von mir beobachteten Verkürzungen die Beziehung zur Eiweisgerinnung viel weniger klar liegt, als für die von Brodie und Richardson. Ihre Verkürzungsstufen stehen, wie schon Eingangs erwähnt, in recht befriedigender Übereinstimmung mit den von v. Fürth normierten Gerinnungstemperaturen, während meine Ergebnisse dies nur in gezwungener Weise tun, z. B. indem man dem Myosin eine etwas niedrigere Gerinnungstemperatur zuschreibt, als sie v. Fürth, allerdings im wesentlichen auf Grund seiner Erfahrungen an Kaninchenmuskeln, angibt. Setzt man die Gerinnungstemperatur des Myosins bei Esculenta auf 44 ° bis 48 ° und für Temporaria auf 40 bis 43 ° an, so würde der zweistufige Anstieg meiner Kurven sich in der Weise erklären, dass die Myosingerinnung schon einsetzt, bevor die Gerinnung des löslichen Myogenfibrins völlig zum Abschluss gelangt ist. Die dritte Verkürzung darf auf die Gerinnung des Myogens bezogen werden. Die vierte Verkürzung meiner Kurven bleibt ihrer Entstehung nach vorläufig noch dunkel.

*) J. of Physiology **24**, 229 (1999).

Um die Vermutung zu prüfen, dass es sich bei dieser vierten Verkürzung um eine Sehnenkontraktion handele, habe ich einige Versuche an isolierten Sehnen gemacht, wobei ich mich in Rücksicht auf die geringe Länge der Stücke einer vierfachen Vergrösserung bediente. Die Versuche ergaben bei Esculentasehnen eine starke Verkürzung zwischen 53 ° und 65 ° bei Temporarien zwischen 50 ° und 60 °. Es steckt demnach in der als dritte bezeichneten Verkürzungsstufe des Muskels eine Sehnenverkürzung darin, wenn sie nicht etwa ausschliesslich durch eine solche bedingt ist. Auch hier werden nur weitere Versuche Aufklärung bringen können.

II. Versuche an totenstarren und starrefreien Muskeln.

Es ist nicht ganz leicht anzugeben, wann ein Muskel als totenstarr gelten soll. Die Totenstarre entwickelt sich äusserst langsam, ergreift die einzelnen Teile eines Muskels nicht gleichzeitig und ist oft sehr unvollständig. Die Entscheidung ist noch schwieriger geworden, seitdem Mangold*) gezeigt hat, dass die Erregbarkeit der Muskeln ihre Starre überdauern kann. Es scheint mir also am besten, sich an die landläufige Definition zu halten und die Muskeln eines Tieres als totenstarr zu bezeichnen, dessen Glieder der passiven Bewegung den bekannten teigigen Widerstand entgegensetzen. Muskeln, deren Starre sich wieder gelöst hat, nenne ich der Kürze wegen „starrefrei". Glücklicherweise geben die durch allmähliche Erwärmung zu gewinnenden

*) Arch. f. d. ges. Physiol. **96**, 498 (1900).

Kurven viel genauere Auskunft über die Veränderungen, die in den Muskeln nach Unterbrechung des Kreislaufs vor sich gehen, als es die Ausdrücke totenstarr und starrefrei tun können.

Zur raschen Übersicht der Veränderungen, welche die Wärmeverkürzung verschieden lange überlebender Muskeln erleidet, habe ich in Fig. 4 die Kurven von vier Sartorien (Esculenta) übereinander gezeichnet und zwar als erste Kurve die eines frischen Muskels, als zweite die eines teilweise starren, als dritte die eines völlig starren, auf 15 mm, etwa die Hälfte der normalen Länge, zusammengezogenen Muskels, als vierte die eines starrefreien Muskels, der seine natürliche Länge wieder angenommen hatte. Die Veränderungen sind folgende:

Beim Eintritt in die Starre verschwindet zunächst der Absatz im steilen Aufstieg der Kurve zum ersten Maximum, wobei dieses zugleich tiefer rückt und dafür die dritte Verkürzung an Mächtigkeit gewinnt. Ist die Totenstarre voll entwickelt, der Muskel also bereits stark verkürzt, so nimmt bei der Erwärmung seine Länge nur noch wenig ab, alle Ordinaten der Kurve werden klein. Die Verkleinerung trifft aber viel mehr die beiden ersten, zwischen 30 ° und 40 ° gelegenen, Verkürzungsstufen, als die dritte.

Ist der Muskel endlich wieder starrefrei, so sind die beiden ersten Verkürzungen so gut wie vollständig verschwunden, während die dritte stärker hervortritt, als dies unter normalen Umständen geschieht, und Beträge erreicht, die der totalen Verkürzung des frischen Muskels kaum nachstehen. Bemerkenswert ist ferner,

dass mit dem Eintritt in die Starre die vierte um 70 ° gelegene Verkürzung sich verliert und auch am starrefreien Muskel nicht wieder erscheint.

Es sei mir zunächst gestattet die Aufmerksamkeit auf das eigentümliche Verhalten der dritten Verkürzung zu lenken. Sie nimmt zuerst zu (Kurve 2), dann ab (Kurve 3), endlich neuerdings und sehr erheblich zu (Kurve 4). Diese Veränderungen durch eine entsprechende Zu- und Abnahme einer gerinnungsfähigen Substanz erklären zu wollen, wäre wohl sehr gekünstelt. Es liegt viel näher anzunehmen, dass es sich in allen vier Fällen um dieselbe, der Menge nach nicht oder nur wenig veränderliche Substanz handelt, deren Gerinnung eine um so stärkere Längenänderung herbeiführt, je weniger der Muskel vorher zusammengezogen war. Lässt man diese Deutung gelten, so folgt aus ihr der wichtige Satz, dass die Höhe einer Verkürzungsstufe nur dann einen Schluss auf die Menge, des gerinnenden Eiweisskörpers erlaubt, wenn die Ausgangslänge des Muskels und ihr Verhältnis zur natürlichen berücksichtigt wird.

Dies vorausgeschickt, lassen sich an die Kurven folgende Vorstellungen über das Verhalten der Eiweisskörper des Muskelplasmas anknüpfen.

Die Verkleinerung des ersten Maximums deutet auf eine Verminderung der bei niederer Temperatur gerinnenden Eiweisskörper. Ob die beiden in Betracht kommenden Substanzen, das „lösliche Myogenfibrin“ und das „Myosin“, in gleichem Masse abnehmen oder der eine Körper vor dem anderen verschwindet, lässt sich gegenwärtig noch nicht entscheiden. Für die letztere Annahme spricht der Fortfall des Absatzes im steilen

Anstieg zum ersten Maximum, gegen dieselbe das Fehlen einer Verschiebung in den massgebenden Temperaturgrenzen. Die zwischen 55 ° und 65 ° gelegene dritte Verkürzung muss im wesentlichen einer Veränderung im Bindegewebe des Muskels zugeschrieben werden, denn es ist nach den bisherigen Erfahrungen ganz unwahrscheinlich, dass irgend erhebliche Mengen von „Myogen" die Totenstarre im ungeronnen Zustand überdauern. Wie das frühzeitige Verschwinden der vierten Verkürzung zu verstehen ist, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Grössere Sicherheit in der Deutung der Ergebnisse wird erst zu erreichen sein, wenn die Veränderungen im Muskelplasma zum Vergleich herangezogen werden können.

Lebenslauf.

Ich, Martin Reissner, preussischer Staatsangehöriger bin geboren am 10. September 1881 zu Berlin als Sohn des Fabrikbesitzers Max Reissner in Berlin. Nach Besuch des Friedrichsgymnasiums daselbst erwarb ich mir am 5. September 1899 das Reifezeugnis ebendort und bezog Oktober 1899 die Universität zu Berlin, wo ich acht Semester dem medizinischen Studium oblag. Von dort ging ich Oktober 1903 nach Würzburg, wo ich zwei Semester studierte und mich dann im November 1904 der ärztlichen Staatsprüfung unterzog. Ich beendete dieselbe am 23. März 1905. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. v. Frey verfasst. Es sei mir an dieser Stelle gestattet, für das Thema, die Unterstüzung der Arbeit und die Übernahme des Referates Herrn Prof. Dr. v. Frey meinen ergebenen Dank auszusprechen.